
Article original

Tolérance du Méthotrexate au cours du traitement de la polyarthrite rhumatoïde à Cotonou (Bénin)

Zomalhèto Z, Gounongbé M, Dossou-yovo H

Service de rhumatologie du Centre National Hospitalier Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou

INFO ARTICLE

Accepté le 12 Juillet 2017

Mots-clés :

méthotrexate
tolérance
polyarthrite rhumatoïde
Bénin

Auteur correspondant :

Zavier Zomalhèto :

Service de rhumatologie
du Centre National
Hospitalier Universitaire
Hubert Koutoukou Maga
de Cotonou.

Université d'Abomey-
calavi

BP2139 Abomey-calavi
(Bénin)

Email : zozaher@yahoo.fr

Téléphone :
0022995017779

Résumé

Objectif : Evaluer la tolérance du méthotrexate dans le traitement de la PR au Bénin

Patients et Méthode : Etude transversale descriptive et analytique portant sur les patients suivis dans le service de rhumatologie du CNHU-HKM de Cotonou pour une polyarthrite rhumatoïde et traitée par méthotrexate. Le diagnostic de PR a été retenu sur la base des critères EULAR/ACR 2010. Nous avons évalué la tolérance des patients face au méthotrexate à travers les paramètres socio-démographiques, cliniques, paracliniques. Les données recueillies ont été analysées grâce au logiciel Epidata et SPSS17.0.

Résultats : Quarante-neuf (49) patients souffrant de PR sous méthotrexate ont été évalués. L'âge moyen des patients était de $44,6 \pm 14,1$ [15-69] et le sex-ratio était de 0,14. Le facteur rhumatoïde était présent chez 88%, les anticorps anti-CCP étaient présents chez 69,20%. Le méthotrexate était donné à la dose de 7,5 à 20mg/semaine. Seuls 4 patients utilisaient la forme IM de méthotrexate. Quarante et un patients (83,67%) ont présenté au moins un effet sous méthotrexate. Les principales complications cliniques identifiées étaient hépato-digestives (46,9%), générales (38,8%) cutanéophanéariennes (20,4%), pleuro-pulmonaires (10,2%). Au plan paraclinique, il s'agissait surtout d'effets hématologiques (77,6%), hépatiques (16,3%) et pulmonaire (6,1%). L'arrêt du méthotrexate a été décidé chez 7 patients. La diminution de la dose a été opérée chez 3 patients tandis qu'un recours à un changement de la voie a été fait chez 4 patients. Les PR séronégatives développaient plus de complications graves que celles séropositives sans différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p > 0,05$).

Conclusion : Le méthotrexate reste la pierre angulaire du traitement de la PR au Bénin. Cependant son utilisation peut être

à l'origine d'effets secondaires souvent mineurs qu'il faudra connaître et gérer afin d'optimiser l'observance du traitement

Abstract

Aim : To evaluate the safety of methotrexate in the treatment of RA in Benin

Patients and Methods: Descriptive and analytical cross-sectional study of follow-up patients in the rheumatology department of the CNHU-HKM of Cotonou for rheumatoid arthritis treated with methotrexate. The diagnosis of RA was based on the 2010 EULAR / ACR criteria. We evaluated patients' tolerance to methotrexate through socio-demographic, clinical and paraclinical parameters. The data collected were analyzed using Epidata and SPSS17.0. Results: Forty-nine (49) patients with RA under methotrexate were evaluated. The mean age of the patients was 44.6 ± 14.1 [15-69] and the sex ratio was 0.14. Rheumatoid factor was present

in 88%, anti-CCP antibodies were present in 69.20%. Methotrexate was given at a dose of 7.5 to 20 mg / week. Only 4 patients used the IM form of methotrexate. Forty-one patients (83.67%) had at least one effect on methotrexate. The main clinical complications identified were hepato-digestive (46.9%), general (38.8%) cutaneo-phaneria (20.4%), pleuro-pulmonary (10.2%). Paraclinically, it was mainly hematological (77.6%), hepatic (16.3%) and pulmonary (6.1%). Methotrexate was discontinued in 7 patients. Reduction of the dose was performed in 3 patients while a change of the pathway was used in 4 patients. Seronegative RAs developed more severe complications than seropositive patients with no statistically significant difference between the 2 groups ($p =$). **Conclusion:** Methotrexate remains the cornerstone of RA treatment in Benin. However, its use can be the cause of often minor side effects that it will be necessary to know and manage in order to optimize the adherence of the treatment.

Keywords: methotrexate, tolerance, rheumatoid arthritis, Benin

Introduction

Le méthotrexate est un antimétabolite analogue de l'acide folique qui inhibe la dihydrofolate réductase en se liant de façon réversible à cette enzyme. Il constitue actuellement le traitement de référence de la polyarthrite rhumatoïde (PR) à l'échelon mondial [1,2]. Le méthotrexate (MTX) est et demeure la pierre angulaire du traitement de la polyarthrite rhumatoïde dans les pays africains où il est administré par voie orale mais aussi par voie intramusculaire ou rarement par voie sous-cutané conformément aux diverses recommandations sur la prise en charge de la PR [3-7]. Par son efficacité et sa rapidité

d'action, il reste le traitement de première intention de la plupart des rhumatismes inflammatoires chroniques. En effet, en inhibant la dihydrofolate réductase, le méthotrexate bloque la synthèse des purines qui sont nécessaires à la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Par ailleurs, il inhibe la 5-amino-imidazole-4-carboxamide-ribonucléotide-transformylase et libère de l'adénosine qui est un puissant anti-inflammatoire [4]. Le méthotrexate reste le traitement de référence de la PR. Mais, vingt-cinq ans après son introduction, sa tolérance est faiblement appréciée dans les travaux [1,4]. La fréquence des effets indésirables liés au

MTX est élevée, variant de 37,1 à 96 %, certains malades pouvant avoir plusieurs effets secondaires cliniques ou biologiques survenant en majorité pendant la première année du traitement. Ils sont le plus souvent bénins, les seuls incidents potentiellement graves étant respiratoires ou hématologiques, plus rarement hépatiques [8-11]. La fréquence de la plupart des effets indésirables attribués à au méthotrexate a rarement été évaluée de façon systématique en Afrique. L'objectif de ce travail a été d'évaluer la tolérance du méthotrexate chez les patients souffrant de Polyarthrite rhumatoïde et suivis au Centre National Hospitalier et Universitaire Hubert Koutoukou Maga de Cotonou.

Patients et Méthode

Etude transversale descriptive et analytique portant sur les patients suivis dans le service de rhumatologie du CNHU-HKM de Cotonou pour une polyarthrite rhumatoïde et traitée par méthotrexate. Le diagnostic de PR a été. Nous avons évalué la tolérance des patients face au méthotrexate à travers les paramètres socio-démographiques, cliniques, paracliniques. Les données recueillies ont été analysé grâce au logiciel Epidata et SPSS17.0

Il s'agit d'une étude transversale portant sur des dossiers de patients reçus dans l'unité de rhumatologie du CNHU-HKM de Cotonou de janvier 2010 à décembre 2016. Les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères suivants:

- Avoir une polyarthrite rhumatoïde retenue sur la base des critères EULAR/ACR 2010;
- Avoir été traité par le méthotrexate.

Les données recueillies à partir des dossiers et transcrites sur une fiche préétablie ont été analysées grâce aux logiciels epidata et SPSS17.0. Le test de χ^2 a servi pour les comparaisons des

données. La différence est significative pour une valeur de $p < 0,05$.

Résultats

Caractères socio-démographiques

Quarante-neuf (49) patients souffrant de PR traités par méthotrexate ont été évalués. L'âge moyen des patients était de $44,6 \pm 14,1$ [15-69] et le sex-ratio était de 0,14.

Données diagnostiques et thérapeutiques

Le facteur rhumatoïde était présent chez 44 patients (88%) et les anticorps anti-CCP chez 34 patients (69,3%).

La dose moyenne de méthotrexate était de $12,62 \pm 6,83$ [5-25].

Les données socio-démographiques, diagnostiques et thérapeutiques sont résumées dans le tableau 1.

Les effets secondaires du méthotrexate identifiés

Les principaux effets secondaires cliniques identifiés étaient hépato-digestifs (46,9%), généraux (38,8%) et cutanéophanériens (20,4%). Au plan paraclinique, il s'agissait surtout d'effets hématologiques (77,6%), hépatiques (16,3%) et pulmonaires (6,1%). Les tableaux 2 et 3 mettent en évidence les différents effets secondaires du méthotrexate identifiés.

L'arrêt du méthotrexate a été décidé chez 7 patients. La diminution de la dose a été opérée chez 3 patients tandis qu'un recours à un changement de la voie a été fait chez 4 patients.

les PR séronégatives développaient plus d'effets secondaires graves que celles séropositives sans différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p > 0,05$)

Tableau 1 : caractéristiques des patients

	patients PR (n=49)
	Moyenne \pm SD ou n (%)
Données socio-démographiques	
Age (années)	44.6 \pm 14.1 [17-69]
Sex-ratio (M/F)	0.15
Durée d'évolution (années)	10.3 \pm 7.1 [0.5-25]
Biologie	
FR positifs (UI/L)	46/52(88,4)
Ac anti-ccp positifs (UI/L)	36/52 (69.2)
Traitement par méthotrexate	
Voie orale	43 (87,8)
Voie intra-musculaire	4(8,12)
Voie sous-cutanée	2(4,08)

FR: Facteur Rhumatoïde, Anti-CCP:Anticorps Anti-Peptide citrulliné.

Tableau 2 : Effets secondaires liés à l'utilisation du méthotrexate.

	Effectif
Hépatodigestifs	23
Nausées	8
Vomissements,	2
Anorexie,	5
Colique abdominal	2
Epigastalgies	3
Ictère	1
Diarrhée	2
Cutanéo-phanériens	10
Staphylococcie cutanée	1
Mycose cutanée	5
Alopécie	3
Fragilité cutanée	1
Hypersensibilité	1
Hématologiques	3
Pâleur cutanéomuqueuse	2
purpura	1
Pulmonaires	5
Toux	5
Dyspnée	3
Autres	19
Troubles menstruels	5
Baisse de la libido	3
Fausse couche	2
Stomatite	2
Aphtes	4
Palpitations	2
Fièvre	1

Discussion

Les complications du méthotrexate étaient diverse et variées chez la plupart de nos patients et étaient présent chez près de la moitié des patients. Les plus fréquentes étaient celles hépato-digestives qui sont le plus souvent isolées ou associées à d'autres complications viscérales. Nos constats sont semblables à ceux de la littérature où la fréquence des effets indésirables liés au méthotrexate varie de 37,1 à 96 % et certains malades avaient plusieurs effets secondaires cliniques en majorité pendant la première année du traitement [1,3]. Les effets digestifs sont au premier plan dans notre série représentant 47% des patients sous méthotrexate. En effet, tous les patients reçoivent en première intention le méthotrexate per os qui est la forme galénique disponible et plus accessible aux patients. Il s'agissait dans la majorité des cas de nausées, d'anorexie et de douleurs abdominales. Ces effets apparaissaient quelle que soit la dose et étaient mineurs chez nos patients et disparaissaient souvent au fractionnement de la dose et parfois à l'adjonction ponctuelle d'un pansement gastrique. Quatre (6) patients ont bénéficié d'un changement de la voie ayant fait régressé les effets secondaires. Loet a également fait le même constat dans sa mise au point sur le méthotrexate dans la polyarthrite rhumatoïde. Les effets secondaires digestifs sont présents dans une fréquence variable de 17,8 à 62 %. L'adjonction d'acide folique à faible dose en dehors du jour de la prise de méthotrexate, a été décrite comme souvent efficace dans la littérature pour lutter contre ces effets digestifs [12,13]. D'autres effets bénins ont été observés chez nos patients. Il s'agissait surtout des troubles génitaux et gynécologiques qui n'ont pas nécessité une décision d'arrêt du traitement chez nos patients mais une prise en charge concertée avec les gynécologues et les urologues pour la plupart. Les troubles menstruels

sous méthotrexate et les risques gynéco-obstétricaux du méthotrexate ne sont plus à démontrer chez la jeune femme. Chez l'homme, le méthotrexate est surtout responsable d'une oligospermie ce qui n'a pas été recherché chez nos patients qui se plaignaient néanmoins d'une baisse de la libido, Par contre une grossesse normale peut survenir 3 mois après l'arrêt du traitement [1,11]. Quant aux effets hématologiques, ils sont observés dans 3 à 5 % des cas dans les travaux avec surtout une anémie modérée, une leucopénie, une thrombocytopénie, plus rarement une pancytopénie [1, 12,13].

La staphylococcie cutanée a été la principale infection cutanée objectivée chez un patient après une appendicectomie. L'infection a régressé à l'arrêt transitoire du méthotrexate et sous antibiotique. La fréquence exacte des complications infectieuses liées au méthotrexate est estimée entre 4,6 à 11,6 %. Il s'agit surtout d'infections mycosiques ou virales. Les infections à germes banales sont rares comme dans notre série ; On y rencontre surtout les infections opportunistes comme pneumocystis carinii, aspergillus, cryptococcus. La chirurgie semble ne pas avoir d'impact sur le risque infectieux et l'interruption du méthotrexate ne paraît pas nécessaire en cas de chirurgie Par contre, il est recommandé de procéder à l'arrêt du traitement de fond unedizaine de jours précédant une chirurgie septique. [1,12,13]

La toxicité pulmonaire (3 cas), l'hypersensibilité (1cas), la stomatite (2 cas), l'alopécie sévère (1 cas), la cytolyse hépatique avec les chiffres de transaminases à plus de 4 fois la normale (1cas) et l'anémie sévère <6g/dl (2 cas) sont des complications graves ayant motivé l'arrêt du méthotrexate chez nos patients. Il a été proposé pour ces patients un switch vers l'hydroxychloroquine ou le léflunomide ou la salazopyrine avec une meilleure tolérance mais une moindre efficacité. Ces effets graves étaient

survenus après 2 ans de prise du traitement chez la majorité des patients. Berthelot rapporte ces anomalies graves après une dose cumulée de méthotrexate supérieure à 1,3 g atteignant jusqu'à 10g. La toxicité pulmonaire et hématologique grave s'observait chez 2,2 à 7,7 % des cas constitue la première cause d'arrêt du traitement dans 10,3 à 31 % des cas dans leur série [1].

Conclusion

Le méthotrexate reste la pierre angulaire du traitement de la PR au Bénin. Cependant son utilisation peut être à l'origine d'effets secondaires souvent mineurs qu'il faudra connaître et gérer afin d'optimiser l'observance du traitement

Conflit d'intérêt : aucun

Références

1. Berthelot JM, Combe B. Efficacité, tolérance et maintien du méthotrexate dans le traitement des polyarthrites rhumatoïdes. *Revue du Rhumatisme* 2002 ; 69 (suppl.2) : 34-43.
2. Sany J. Polyarthrite Rhumatoïde de l'adulte. John Libbey ed., Paris, 2003, pp 171-272
3. Banwarth B, Labat L, Moride Y, Schaeffer T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. *Drugs* 1994 ; 47 : 25-50.
4. Edno L., Bressolle F., Gomeni R., Bologna C., Sany J., Combe B. Total and free methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Therapy Drug Monitoring*, 1995, 18, 128-134.
5. Avimadjè M, Gounongbé M, Zomalhèto Z. La polyarthrite rhumatoïde au CNHU de Cotonou. *Le Bénin Médical* 2009; 57 (42/43): 55-7
6. Ka MM, Diallo S, Ka EF, et al. Treatment of rheumatoid polyarthritis with methotrexate in Dakar: efficacy, tolerance and cost. *Sante* 2000 ; 10 : 65-68.
7. Ntsiba H, Ngandeu-Singwé M, Mbuyi-Muamba J. La polyarthrite rhumatoïde en Afrique centrale. Aspects épidémiologiques et cliniques. *Rev Rhum* 2009 ; 76 : 1048-1211.
8. Cush JJ. Safety overview of new disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheum Dis Clin N Am* 2004 ; 30 :237-55.
9. Bressolle F., Bologna C., Kinowski J.M., Sany J., Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1998, 57, 110-113
10. Walker A, Funch P, Dreyer N, Tolman K, Kremer J, Alarcon G et al. Determinants of serious liver disease among patients receiving low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993 ; 36 : 329-339
11. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum*. 1994 ;37:316-328.
12. X. Le Loët. Méthotrexate et polyarthrite rhumatoïde : risques et bénéfices au long cours. *Rev Rhum* 2004 (229) : 3-4
13. Alarcon GS. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. A clinician's perspective. *Immunopharmacol* 2000 ; 47 : 259-71.

Tableau III : Modifications paracliniques liées au méthotrexate

	Effectif
Hématologiques	18
Anémie	
Modérée (8,5<Hb<12g/dl)	16
Sévère (Hb<6g/l)	2
Leucopénie	9
Thrombopénie	4
pancytopénie	1
Pulmonaires	3
syndrome interstitiel	3
fibrose pulmonaire	0
Hépatiques	8
Elévation des transaminases	
<3fois la normale	5
>5 fois la normale	1
Augmentation des gammas GT	2
Rénale	1
Baisse de la clairance de la créatinine	1